Aus der Universitäts-Frauenklinik der Universität Erlangen

Direktor: Professor Dr. med. et phil. Wintz

Das Säurebasenverhältnis bei Carcinomkranken.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Joseph Horvath
aus Zalaistvand (Ungarn)

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 6. 1938

Gedruckt
im Tageblatt-Haus Coburg
1939

1939 №150

Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Wintz
Dekan: Prof. Dr. med. R. Greving

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Säurebasenverhältnis bei Carcinomkranken.

Es gibt kaum etwas im lebenden Organismus, dessen Konzentrationsverschiebung auf die Funktion des Organismus eine so gewaltige Wirkung ausübt, wie die der H- oder OH-Ionenkonzentration. Der wichtigste Faktor in der Biologie, von dem alle Lebensvorgänge abhängig sind, wird durch die Reaktion des Blut- und Gewebemilieus dargestellt. Der normale Ablauf sämtlicher Lebensvorgänge ist nur dann möglich, wenn im Organismus Säure-Basengleichgewicht herrscht. Die Aktivität der Enzyme, der Quellungszustand der Kolloide, die innere Reibung der Eiweißkörper, die elektrische Dissoziation, die Ausflockungserscheinungen usw. stehen alle in engem Zusammenhang mit der H-Ionenkonzentration.

In den letzten Jahren rückt die Frage, ob bei Carcinomkranken eine Alkalose oder Acidose herrscht, immer mehr und mehr in den Vordergrund, umso mehr als viele Forscher in einer alkalotischen Aenderung des Stoffwechsels im Haushalt des Organismus einen ätiologischen Faktor nachgewiesen haben wollen. Ganz eindeutig sind aber ihre Ergebnisse doch nicht, denn es finden sich auch Vertreter der gegenteiligen Auffassung. Aus diesem Grunde wurde der H-Ionenkonzentration beim Carcinom, die eigentlich die aktuelle Reaktion zeigt, eine gesteigerte Aufmerksamkeit gewidmet.

Die Reaktion des menschlichen Blutes, aber auch des Blutes anderer Säugetiere, sogar verschiedener wirbelloser, ist mit erstaunlicher Zähigkeit konstant und ist nur minimalen Schwankungen unterworfen. Die normale Reaktion des gesunden menschlichen Blutes beträgt nach zahlreichen exakten Untersuchungen bei 38° C p_H 7,28 bis 7,40. Im Blut sind etwas mehr OH-Ionen als H-Ionen enthalten, das Blut ist also leicht alkalisch. Diese konstante Blutreaktion, das Säurebasengleichgewicht, wird aber ständig bedroht; einerseits durch exogene, d. h. mit der Nahrung zugeführte saure und basische Stoffe, andererseits durch die Stoffwechselprodukte, die bedeutend größere Störungen im Säurebasenhaushalt verursachen können als die vorher erwähnten exogenen Faktoren.

Es erhebt sich nun die Frage: Wie ist es möglich, daß trotz allen diesen Gefahren die Blutreaktion so konstant erhalten bleibt? Was für Regulationseinrichtungen besitzt der Organismus, um die drohende grobe Aenderung der konstanten Blutreaktion, die mit dem Leben nicht vereinbar ist, auszugleichen?

Der Organismus besitzt sehr komplizierte Mechanismen, die die Verschiebung der Blutreaktion in die eine oder andere Richtung verhindern. Auf die Einzelheiten bei der Besprechung der kompensatorischen Mechanismen kann hier nicht näher eingegangen werden. Sie seien hier nur kurz angedeutet.

Von den Regulationseinrichtungen, mit deren Hilfe der Körper die konstante Blutreaktion aufrechterhält, sind an erster Stelle die Puffersubstanzen des Blutes als Reaktionsregulatoren zu nennen. Das Blut ist eine Pufferlösung. Für diese Lösungen ist charakteristisch, daß deren H-Ionenkonzentration auch dann sich nicht wesentlich verändert, wenn in die Lösung eine solche Säure- oder Basenmenge gebracht wird, welche in reinem Wasser oder in einer nicht gepufferten Lösung deren H-Ionenkonzentration wesentlich verändern würden. Die wirkungsvollsten Puffer sind die Gemische schwacher Säuren oder Basen mit ihren Salzen. Die Bestandteile des Blutes, die für seine Gesamtpufferfunktion eine Rolle spielen, sind: O_2, Kohlensäure-Bicarbonate, freie OH-Ionen, Cl, Phosphate, Hämoglobin, Serumeiweißkörper, Lipoide. Diese Puffersubstanzen im Blute geben bei Zunahme der H-Ionenkonzentration Alkali ab und binden umgekehrt Alkali bei Abnahme der H-Ionenkonzentration. Den im Blute zwischen CO_2, Bicarbonat und H-Ionenkonzentration bestehenden Zusammenhang drückt die Formel:

$$H^{\cdot} = \frac{CO_2}{\text{Bicarbonat}} \cdot K$$ aus, wobei K eine Konstante ist, CO_2 die im Blut gelöste freie Kohlensäure, Bicarbonat die Bicarbonatmenge im Blut. Eine gleichzeitige Bestimmung der CO_2-Menge des Blutes und der CO_2-Spannung in den Alveolen erlaubt mittels der Hasselbach'schen Formel die Berechnung der Wasserstoffionenkonzentration. Die wahre Reaktion des Blutes hängt also in erster Linie von dem Mengenverhältnis CO_2 / $NaHCO_3$ ab. Durch dieses Verhältnis wird hauptsächlich die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes bedingt. Durch die Pufferwirkung des Blutes ist die H-Ionenkonzentration auch in pathologischen Fällen, wie von Michaelis, Rolly, Benedict, Quagliariello, Polanyi u. a. gezeigt wurde, trotz der Stoffwechselvorgänge und der damit verbundenen Bildung hauptsächlich saurer Stoffwechselprodukte, konstant. Nimmt die freie Kohlensäure des Plasmas zu, so muß auch die Bicarbonatmenge, d. h. die Alkalireserve des Blutes zunehmen, nimmt dagegen die freie Kohlensäure im Blute ab, so muß auch die Alkalireserve abnehmen und umgekehrt, um die H-Ionenkonzentration des Blutes konstant zu erhalten.

Das bei weitem wichtigste Pufferungssystem des Blutes stellt das Hämoglobinsystem dar. Das Hämoglobin hat bei Blutreaktion Säurecharakter und die Eigentümlichkeit, bei Abgabe von Sauerstoff seine

Dissoziation als Säure zu vermindern. Die CO_2-Bindungskurve des Blutes liegt bei völliger Reduktion desselben höher als bei gesättigtem Oxyhämoglobin. Oxy- und reduziertes Hämoglobin verhalten sich also als Säuren völlig verschieden. Das Oxyhämoglobin ist als Säure 67 mal stärker als das reduzierte Hämoglobin; daraus ergibt sich, daß das reduzierte Hämoglobin ein höheres Säure- bzw. CO_2-Bindungsvermögen hat.

Durch die Tatsache, daß die H-Ionenkonzentration, auch bei der Bildung vermehrter saurer Stoffwechselprodukte, also bei acidotischen Zuständen, sowie bei der Resorption aus der Nahrung entstammender saurer und basischer Valenzen, die die Reaktion zu verschieben drohen, keine nennenswerten Verschiebungen erleidet, ist anzunehmen, daß dem Körper noch andere Regulationseinrichtungen zur Verfügung stehen, mit deren Hilfe die Reaktionsverschiebungen verhindert werden. Das geschieht in erster Linie durch die Arbeit der Lungen. Sobald die CO_2-Menge im Blute steigt, wird das Atemzentrum zu erhöhter Tätigkeit angeregt; es wird dieses vermehrte CO_2 durch vermehrte Lungenventilation herabgesetzt, d. h. es wird so viel CO_2 aus dem Blute durch die Lungen abgegeben, daß das Verhältnis CO_2 / Bicarbonat konstant bleibt; sinkt die Kohlensäurespannung, so erfolgt das Gegenteil. Winterstein ist der Auffassung, daß weder der Sauerstoffmangel, noch die Kohlensäure, noch andere Säuren den chemischen Reiz bilden und die Tätigkeit des Atemzentrums mit hochgradiger Empfindlichkeit regulieren, sondern einzig und allein die Veränderungen der H-Ionenkonzentration des Blutes. Diese „Reaktionstheorie" wurde später von Winterstein so formuliert, daß die Größe der Lungenventilation nicht unmittelbar durch die Reaktion des Blutes reguliert wird, sondern durch die in den Atemzentren herrschenden Reaktionen, die durch lokale Aenderung der H-Ionen, bzw. der Konzentration an anderen Ionen im Gewebe des Atemzentrums bedingt sind. Es besteht also neben der hämatogenen Regulation des Atemzentrums auch eine zentrogene Atmungsregulation. Durch die Säureanhäufung (saure Stoffwechselprodukte) im Atemzentrum kommt es zu einer zentrogenen Hyperpnoe, die die normale Blutreaktion nach der alkalischen Seite zu verschiebt. Bei der Ueberschreitung der normalen H-Ionenzahl kommt es im Blute zu einer Hypopnoe, die durch verminderte Ventilation der Lungen den CO_2-Gehalt des Blutes erhöht. Dadurch wird die CO_2 stets so einreguliert, daß der Quotient CO_2 / Bicarbonat konstant bleibt. Die Atmung greift also in die Regulation ein, wenn die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Blutes nicht ausreichen, um die Reaktionsverschiebung zu verhindern.

Es sei hier noch der Einfluß verschiedener Ernährungsarten auf das Atemzentrum erwähnt, worauf später noch hingewiesen wird.

Aus den Versuchen von Hasselbach geht hervor, daß bei Fleischkost, die bekanntlich eine deutliche Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite hin verursacht, eine erhöhte Lungenventilation auftritt; damit wird durch eine Verminderung der alveolaren CO_2-Spannung eine Senkung der Alkalireserve kompensiert. Und umgekehrt, bei Pflanzenernährung, bei der ein Ueberschuß an Alkalien entsteht und damit eine Zunahme der Alkalireserve, sorgt eine verminderte Lungenventilation für eine Zunahme der CO_2-Spannung im Blute und zwar in dem Ausmaße, daß das p_H unverändert bleibt.

Eine große Aufgabe für die Aufrechterhaltung des normalen Säurebasengleichgewichts im Blute kommt auch der Arbeit der Nieren zu. Sie scheiden je nach dem, ob im Blute saure oder alkalische Valenzen im Ueberschuß vorhanden sind, Säure bzw. Basen aus. Wie das Blut, so enthält auch der Harn Puffersysteme, wodurch die Ausscheidung großer Mengen Säuren oder Basen ermöglicht ist, ohne daß die normale saure Harnreaktion, die in sehr weiten Grenzen variiert (zwischen p_H 5,2 bis 7,0, unter extremen Bedingungen zwischen p_H 4,2 bis 8,8) überschreiten würde. Der Harn ist aber schlechter gepuffert als das Blut, da ihm die Eiweißkörper als Puffer fehlen. Die wichtigsten Puffer im Harn sind die primären und sekundären Phosphate und Kohlensäure-Bicarbonat. Die Phosphate werden in Form von Mono- und Diphosphaten ausgeschieden. Die im Blute eintretende stärkere Säure entreißt dem sekundären Phosphat das Na und wandelt es in primäres Phosphat um, das dann mit dem Natriumsalz der Säure durch die Nieren ausgeschieden wird.

Als weitere Regulatoren des Säurebasengleichgewichtes sind noch Leber, Magen und Schweißdrüsen zu erwähnen. Die Leber beseitigt oxydativ einen großen Teil der im Organismus abnorm gebildeten organischen Säuren (z. B. Milchsäure), ferner hat sie die Fähigkeit, die ihr in der Vena portae zuströmenden Säuren oder Basen bis zu einem gewissen Grad zu neutralisieren und die überschüssigen Säuren oder Basen mit der Galle auszuscheiden.

Die Salzsäureproduktion des Magens während der Verdauung führt zu einer wesentlichen Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes im Blute. Die gesteigerte Salzsäureproduktion ist stets mit einem Säureverlust im Blute verbunden. Durch das zurückbleibende Alkali kommt es zu einer Vermehrung der Alkalireserve. Die Folge wäre natürlich eine Veränderung der Blutreaktion nach der alkalischen Seite zu, wenn die schon erwähnten regulatorischen Einrichtungen, ferner zum Teil ein Chlornachschub aus den Chlordepots, nicht eingreifen würden.

In gewissem Grade können auch die Schweißdrüsen bei der Regulierung des Säurebasengleichgewichtes beteiligt sein. Der Schweiß reagiert stark sauer; seine Reaktion zeigt, ähnlich wie die Harnreaktion, eine sehr große Schwankungsbreite (p_H 4,3 bis 8,6). Mit dem

Schweiß können größere Säuremengen entfernt werden, wie dies Snapper und Grünbaum nach 1½ stündigem Fußballwettkampf bei den olympischen Spielen zeigen konnten. Während des Wettspieles wurde bei den Fußballspielern mit dem Schweiß 1,1 bis 2,2 g Milchsäure ausgeschieden, und zwar war die Milchsäureausscheidung im Schweiß größer als die durch die Nieren ausgeschiedene Menge.

Schließlich soll hier auch auf den Kreislauf, dem ebenfalls eine biologische Bedeutung für den Vorgang der Blutregulation zukommt, hingewiesen werden. Die Regulierung durch den Kreislauf erfolgt durch die Aenderung der Gefäßweite. Die Untersuchungen von Adler, Atzler und Lehmann haben gezeigt, daß bei Zunahme der H-Ionen eine Gefäßerweiterung, bei Abnahme der H-Ionen eine Gefäßverengerung auftritt. Das Zustandekommen einer Gefäßerweiterung erfolgt schon durch die im Gewebe gebildeten sauren Stoffwechselprodukte (Fleisch); bei der Gefäßerweiterung ist aber eine saure Reaktion nicht unbedingt notwendig, sondern es genügt eine geringe Herabsetzung der alkalischen Reaktion. Erweitern sich die Gefäße bei lokaler Säurezunahme, so ist nicht nur die Ernährung und der Sauerstoffbedarf dieser Organe oder Gewebsteile größer, sondern mit der starken Durchblutung auch die Entfernung und Neutralisierung der sauren Gewebsprodukte (Anselmino). Nach den Untersuchungen von Gollwitzer-Meier spielen auch für die Regulierung des Herzminutenvolumens, als chemischer Reiz, die Veränderungen der H-Ionenkonzentration eine große Rolle. Der Regulierung des Herzminutenvolumens bei Aenderungen der Blutreaktion liegt vorwiegend ein zentraler Mechanismus zugrunde. Die Strömungsgeschwindigkeit wird also teils durch regionäre, teils durch zentrale Mechanismen unter dem Einfluß von Aenderungen der H-Ionenkonzentration reguliert. Daraus ist zu schließen, daß umgekehrt auch die H-Ionenkonzentration durch die Kreislaufgeschwindigkeit reguliert wird.

Die Wasserstoffionenkonzentration.

Ueberblickt man die über die beim Carcinom vorherrschende Stoffwechselrichtung gemachten Arbeiten, so findet man, daß die Autoren sich nicht nur mit der Veränderung der aktuellen Reaktion des Blutes beschäftigten, sondern es liegen auch Untersuchungen über die Wasserstoffionenkonzentration im Serum, Tumorgewebe und über die Rolle der Wasserstoffionenkonzentration beim Zell- bzw. Tumorwachstum in vitro und in vivo vor.

Wenn wir zunächst versuchen, einen kurzen Ueberblick über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse über die Wasserstoffionen-

konzentration beim Carcinom zu geben, so erscheint es aus verschiedenen Gründen zweckmäßig, die Ergebnisse bei Tieren und bei Menschen gesondert zu behandeln.

Ueber den p_H-Gehalt im Tumorgewebe finden wir widersprechende Befunde. Woglom bestimmte die H-Ionenkonzentration elektrometrisch in mit destilliertem Wasser extrahiertem Gewebe von Joblings-Flexner- und Jensen-Rattensarkom und fand, daß die wässerigen Extrakte von Rattentumoren sich in der Reaktion von gleichen Extrakten bestimmter normaler Gewebe der gleichen Spezies nicht wesentlich unterscheiden. Alle untersuchten Gewebe der Organe zeigten sich alkalischer als Muskel und weniger alkalisch als Blut. Eine saure Reaktion fanden Harde, Harde und Danysz-Michael, Harde und Henry (bei Rattencarcinom und -sarkom), Millet (Flexner-Rattensarkom), Okuneff (Mäusetumoren), Voegtlin, Kahler und Fitsch (Jensen-Rattensarkom, Walker-Rattensarkom, Walker's klein-rundzelliges Rattensarkom, Flexner-Joblings-Rattencarcinom, Brown-Pearce-Rattencarcinom und Rous-Rattensarkom).

Im Gegensatz zu den Beobachtungen der bisher erwähnten Autoren stehen die Untersuchungen von Kobliha (Rous-Sarkom), Joos (Transplantierte Mäusetumoren), Vles und de Coulon (Teer-Carcinome), Kolikov, Goldfeder, Partridge und Bowles (Flexner-Joblings-Rattencarcinom und Mäusesarkom), Goldfeder (Rous-Sarkom, Ehrlich's Mäusecarcinom und -sarkom), Benetato. Sie fanden eine Alkalose im Tiertumorgewebe. Der nektrotische Teil des Tumorgewebes zeigt eine alkalischere Reaktion, als das nichtnekrotische Tumorgewebe selbst. Auch in bezug auf das Alter der Geschwulst konnte ein Unterschied festgestellt werden, nämlich die Geschwulst selbst weist umso stärkere alkalische Reaktion auf, je älter sie ist. Die um den wachsenden Tumor liegende Zone wurde immer stärker sauer gefunden.

Alle oben angeführten Arbeiten beziehen sich auf die Messungen des p_H-Gehaltes des Geschwulstgewebes bei Tieren. Im Tumorgewebe von Menschen liegen die p_H-Werte im Bereich der sauren Reaktion (Schmidtmann und Matthes (Adenocarcinom des Magens), Millet (benigne und maligne Neoplasmen), Okuneff (Mammacarcinom). Millet konnte keinen Unterschied in der Reaktion zwischen nekrotischem und nichtnekrotischem Teil der Geschwülste beobachten, während andere, bereits erwähnte Autoren eine ausgesprochene alkalische Reaktion im nekrotischen Tumorgewebe feststellten. Die großen Schwankungen des p_H, die sich bei Okuneff's Untersuchungen zeigten, werden von Okuneff auf drei Eigenschaften des Gewebes zurückgeführt: 1. Alter der Geschwulst, je jünger der Tumor, umso höher die Acidose und umgekehrt; 2. Lage des Ge-

schwulststückchens: an der Peripherie der Geschwulst wurde die Reaktion bedeutend saurer als im Zentrum gefunden; 3. histologischer Bau der Geschwulst: die zahlreichen Adenocarcinome der Maus wiesen eine deutlich saurere Reaktion als die zellarmen menschlichen Mammacarcinome auf.

Was die Einwirkung verschiedener H-Ionenkonzentration auf das Zellwachstum betrifft, so hat Fischer in Gewebskulturen beobachtet, daß das Wachstum der Carcinomzellen und Fibroblasten ein wesentlich günstigeres und rascheres ist im alkalischen Milieu als im sauren. Das optimale Wachstum von Carcinomzellen zeigte sich bei p_H 7,8; bei niedrigerem p_H war das Wachstum der Carcinomzellen vermindert. Bei p_H 5,9 verloren die Zellen sogar überhaupt ihre Lebensfähigkeit, während Fibroblasten noch einige Tage wuchsen. Die Carcinomzellen sind also gegen eine Säuerung empfindlicher als normale Fibroblasten, d. h. die Alkalose übt einen günstigeren Einfluß auf die Krebszellenentwicklung, als auf die Teilungsprozesse der Normalzellen aus. Daß die Einwirkung von Puffergemischen verschiedener Konzentration auf die zu transplantierenden Tumoren großen Einfluß auf das Angehen der Tumoren haben, zeigen die Untersuchungen von Sugiura, Kanematsu, Noyes und Falk. Bei Tumoren, die in Puffergemischen (Phosphatpuffermischung) von p_H 7 vorbehandelt wurden, konnte kein Einfluß auf das Angehen der Tumoren beobachtet werden, diejenigen Tumoren dagegen, die in einem Puffergemisch von p_H 6,0 vorbehandelt waren, zeigten nach der Transplantation keine Wachstumstendenz. Das gleiche Bild zeigte sich auch bei den Untersuchungen von Flaszen und Wachtel bei Impfübertragungen von Mäusecarcinom. Flaszen und Wachtel nehmen an, daß gewisse Substanzen in saurer Lösung das Carcinomwachstum hemmen können.

Neben den bisher zitierten Autoren, die für das Carcinomzellenwachstum das alkalische Milieu günstig gefunden haben, sind noch Baker und Intosh, Sugiura und Benedict zu erwähnen, die das Verhalten der Rous-Sarkomzelle bei verschiedener H-Ionenkonzentration untersucht haben. Ihre Untersuchungen haben zu dem Ergebnis geführt, daß die Filtrate der Rous-Sarkomzelle bei saurer Reaktion besser Tumoren erzeugten als bei alkalischer.

Im Vordergrund steht das Verhalten des Wachstums schon vorhandener Tumoren bei einer vorwiegend alkalischen oder acidotischen Ernährung, bzw. durch parenterale Applikation geeigneter Substanzen. Die Frage der sauren oder alkalischen Ernährung, die in der jüngsten Zeit eine gesteigerte Aufmerksamkeit im Ernährungsproblem gewonnen hat, ist noch nicht geklärt. Trotz der großen Schwierigkeiten, die die Herbeiführung einer Veränderung der Reaktionslage

des Organismus bietet, haben zahlreiche Forscher dieses Problem in Angriff genommen.

Aus den an Tierversuchen gemachten Beobachtungen lassen sich im allgemeinen eindeutige Schlüsse ziehen. So konnten Marton und Magassy nachweisen, daß die Tumoren der mit alkalischer Nahrung gefütterten Tiere sich wesentlich rascher entwickeln als die Tumoren der mit saurer Nahrung gefütterten, und daß auch das Wachstum des Carcinoms wesentlich stärker ist (Bálint). Die Beobachtung des Krankheitsverlaufes bei Mäusen mit vollentwickelten Carcinomen (Flaszen und Wachtel), denen subkutan an der der Geschwulst entgegengesetzten Körperhälfte Flüssigkeiten eingespritzt wurden, hatte gezeigt, daß die mit alkalischen Flüssigkeiten behandelten Tiere rascher zugrunde gingen als die unbehandelten Tiere. Dagegen konnte keine hemmende Wirkung der sauren Reaktion auf das Tumorwachstum festgestellt werden.

Was bisher über die Milieuveränderung beim Carcinom ausgeführt wurde, betrifft die Reaktion im Tumorgewebe, das Verhalten des Tumorwachstums in vitro und vivo und das Verhalten der Transplantierbarkeit des Tumorgewebes bei verschiedener Reaktion. Zunächst ergibt sich aus den bisher erwähnten Arbeiten, daß die Angaben der Autoren, ob im Tumorgewebe eine Acidose oder Alkalose herrscht, ebenso verschieden sind als die Feststellung, ob maligne Tumoren im alkalischen oder sauren Milieu sich besser entwickeln und wachsen können.

Im Mittelpunkt der Untersuchungen steht das Verhalten der H-Ionenkonzentration im Blute bzw. Serum, welches durch die in den letzten Jahren gemachten Untersuchungen ein gewisses Interesse gewonnen hat, nicht nur um die Frage der wahren Reaktion im krebskranken Organismus, Alkalose oder Acidose, die aus der Mannigfaltigkeit der bisher erwähnten Untersuchungsbefunde nicht einheitlich geklärt werden konnte, zu entscheiden. Man hat auch daran gedacht, evtl. die Veränderungen des Blut-p_H-Wertes zur Frühdiagnose, oder überhaupt diagnostisch zu verwerten, ja vielleicht aus ihren Veränderungen für die Carcinomgenese Anhaltspunkte zu finden.

Die Tierversuche von Laclau und Rabinovich (Ratten mit transplantiertem Spindelzellsarkom), M. Dyer und J. H. Roe (Hennen-Sarkom), Kobliha (Hennen mit Rous-Sarkom), Des Ligneris (Kafferhühner mit Rous-Sarkom), Lasch und Lustig (Kaninchen-Impftumoren), Collier (Brown-Pearce'scher Kaninchenkrebs), Lacassagne, Loiseleur und Nyka (Kaninchenkrebsgeschwulst), Pentimalli (Hühner mit Impfsarkom), Sendrail (Kaninchen mit Teerkrebs) scheinen keine wesentliche Aenderung der aktuellen Reaktion des Blutes zu ergeben. Wohl zeigten die Untersuchungen einiger Autoren beim Tumortier geringe

vorübergehende Abweichungen des Blut-p_H entweder nach der sauren oder nach der alkalischen Seite; sie gingen aber nach Ablauf der Reaktion meistens zur Norm zurück. Eine Abweichung der Blutreaktion ist bei experimentellen Tumoren, bes. in den Anfangsstadien, immer zu erwarten; sie wird aber nicht durch den Geschwulstprozeß, sondern durch den Entzündungsprozeß hervorgerufen.

Eine ganz andere Stellung nehmen die Untersuchungen des Blut-p_H bei menschlichen Carcinomen ein. Wurde das Blut-p_H bei Tumortieren normal oder nur vorübergehend wenig verändert gefunden, so scheinen sich die Ergebnisse der zahlreichen Berichte in der Literatur erheblich zu widersprechen, da Aenderungen der aktuellen Reaktion sowohl ausschließlich im Sinne einer Alkalose, als auch einer Acidose oder überhaupt normal gefunden wurden.

Die Berichte der Autoren, die bei Krebskranken die ersten Blutreaktionen vorgenommen haben, besitzen heutzutage nur noch historisches Interesse, da die Untersuchungen mit unzuverlässigen Methoden vorgenommen wurden.

Die erste Mitteilung, die ich über eine Alkalose im Blute Carcinomkranker fand, stammt von v. Moraczewska (1896), die 10 Fälle von Carcinomen (meist Magencarcinome) untersucht hatte. Der höchste Wert fand sich bei einem Fall von Lymphogranulomatosis universalis. Weiter seien noch die Untersuchungen von Strauß (1905), Moor (1905), Moore und Wilson (1906), Sturrock (1913), Rhodenburg, aus der älteren Zeit genannt.

Menten (1917) hat das Verhalten der H-Ionenkonzentration bei Carcinomkranken einer eingehenden Prüfung (mit der Michaelis'schen Wasserelektrode) unterzogen. Von den 70 untersuchten Patienten zeigten fast alle eine Erhöhung des Serum-p_H mit Ausnahme von 3 bis 4 Fällen, bei denen normale oder unternormale p_H-Werte gefunden wurden. Seit dieser Zeit ist die Messung der Wasserstoffionenkonzentration zur Diagnosestellung des Carcinoms von vielen Autoren herangezogen und einem genauen Studium unterzogen worden. Für die Alkalose treten nach der Literatur eine ganze Reihe von Autoren, wie Waterman, Burrows, Roffo und Correa, Mc Donald, Woodward, Ely, Chambers, William und Kleinschmidt, Reding und Slosse, Woodard, Vana, Weiß, Sümegi und Udvardy, Schreus, Hueper, Woodward und Fry, Beregoff, Baumann, Bischoff und Long, Salvaggi, Mercier und Rossier, Bugnard, Colombiés, Miletzky und Boursiac, Benetato und M. Benetato, Oszacki und Kurzweil, Kageyama, ein.

Handelt es sich bei den bisher angeführten Arbeiten um Ergebnisse, die für eine Alkalose, bzw. alkalotische Richtung im Blute Car-

cinomkranker sprechen und ein alkalisches Milieu als Grundfaktor für die Krebsentstehung ansehen, so finden sich auch Autoren, die sich dieser Anschauung nicht anschließen. Es gibt Autoren, die beim Carcinom eine Acidose fanden und die diese Acidose sogar als ätiologischen Faktor für die Krebsentstehung betrachten.

Bereits im Jahre 1878 beobachtete Canard eine Verminderung der Alkaleszenz beim Magencarcinom. In den folgenden Jahren bis in die neueste Zeit machten mehrere Autoren gleichlautende Mitteilungen, so Peiper (1889), Klemperer (1890), Szegalskin (1906), Konokow (1913), Remond, Sendrail und Lasalle (1925), Lüttge und v. Mertz (1926), Schneider und Achelis (1928), Louros und Gaessler (1929), Guthmann und Wirz (1930), Krumeich (1932), Marta.

Neben den bisher zitierten Autoren sind noch diejenigen zu erwähnen, die keine Milieuveränderung im krebskranken Organismus feststellen konnten (Michaelis und Davidhoff (1912), Myers, Schmitz und Booher (1923), Corran und Lewis (1924), Kolomenskij und Šannin (1924), Millet (1929), Dickinson, Sylvia und Havard (1933), Colombo (1937).

Die Alkalireserve.

Ueber das Verhalten der Blutreaktion beim Carcinom und über den Zusammenhang des acidotischen bzw. alkalotischen Milieus des Blutes mit der Entstehung eines Carcinoms und dessen Wachstum sind zahlreiche Arbeiten vorhanden. Die Frage aber, wie sich die Blutreaktion im tumorkranken Organismus in Wirklichkeit verhält, ist heute noch nicht vollkommen geklärt. Das p_H des Blutes erleidet nur ganz geringe Schwankungen und eine größere Aenderung ist mit dem Leben des menschlichen Organismus nicht in Uebereinstimmung zu bringen. Viel größeren Schwankungen ist die Alkalireserve ausgesetzt, denn gerade die Alkalireserve wird bei den Aenderungen des Säurebasengleichgewichts als erste in Anspruch genommen. Um ein Urteil über die tatsächlich im Blute Carcinomkranker auftretenden Veränderungen der Blutreaktion bilden zu können, soll daher zuerst noch die Alkalireserve besprochen werden.

Die Untersuchungen der verschiedenen Autoren gehen in 3 Richtungen auseinander: 1. Zunahme, 2. Abnahme, 3. keine Aenderung der Alkalireserve im Blute von Tumorkranken.

Von der ersten Gruppe wurde eine Zunahme der Alkalireserve gefunden (Reding und Slosse, Oszacki, Rose und Jakus, Marta, Rakow, Waterman).

Zu anderen Ergebnissen kamen Schneider und Achelis, Mercier und Rossier, Louros und Gaeßler, Chigi, Gremme. Sie fanden eine Herabsetzung der Alkalireserve.

Im Gegensatz zu den bisher erwähnten Autoren konnten Schreus, Pacetto, Corran und Lewis, Laclau und Rabinovich und Bachmann keine nennenswerten Veränderungen der Alkalireserve bei Carcinomkranken feststellen.

Wie aus den vorhergehenden Ausführungen hervorgeht, finden sich in der Literatur große Widersprüche in bezug auf die Alkalireserve des Blutes bei Tumorkranken. Diese Meinungsverschiedenheiten haben mich veranlaßt, diese Frage eingehend zu studieren.

Die Alkalireservebestimmungen führte ich genau nach der van Slyke'schen Methode insgesamt bei 32 Patienten aus. Unter den 32 Patienten waren 25 sichere Carcinome und ein Sarkomkranker, bei welchen die Diagnose einwandfrei klinisch oder wie in den meisten Fällen, durch Operation oder histologisch bestätigt wurde. Die übrigen 6 Fälle (2 Fälle von Menorrhagie und Metrorrhagie, 1 Fall von Myom und 1 Fall von Uteruscarcinomverdacht) waren Erkrankungen, die bekanntlich die Vorboten eines Carcinoms sind. In der Tabelle I sind die gefundenen Alkalireservewerte zusammengestellt.

Bevor wir auf die Erörterung dieser Tabelle eingehen, sei erwähnt, daß die großen Widersprüche in der Literatur weniger durch die Untersuchungstechnik, als vielmehr durch die Bewertung der Ergebnisse bedingt sind. Rahow spricht z. B. bei Carcinomkranken ohne Kachexie mit einem Durchschnittswert der Alkalireserve von 49,0 Vol. % von einer Alkalose, dagegen findet Schreus bei einem Durchschnittswert von 59,0 Vol. % keine nennenswerte Veränderung der Alkalireserve. Von großer Bedeutung ist die Feststellung der Normalwerte. Die normalen Werte der Blutalkalireserve liegen nach Angaben der Forscher zwischen 50 und 70 Vol. %. Ein Wert unter 50 Vol. % bedeutet also Acidose, über 70 Vol. % Alkalose. Da die Schwankung zwischen 50 und 70 Vol. % sehr groß ist, könnte man den Durchschnittswert — 60 Vol. % — als normalen Vergleichswert nehmen; ein Wert darunter bedeutet Acidosis, darüber Alkalosis. Bei allgemeiner Festsetzung des ersten oder des zweiten Ablesungsprinzips würden wir keine so großen Widersprüche in der Literatur finden.

Aus der Tabelle I (S. 14) geht hervor, daß fast alle Carcinomkranken ausnahmslos eine Herabsetzung der Alkalireserve zeigten. Diese Zahlen scheinen mit der Auffassung der Autoren (Reding, und Slosse, Fischer-Wasels, Raadt u. a.) in Widerspruch zu stehen, die behaupten, daß die Alkalose eine ständige Erscheinung der Krebskrankheit sei, oder wie es in der letzten Zeit so oft angekündigt wurde „ohne Alkalose kein Krebs".

Tabelle I.

Die Alkalireserve bei Krebskranken.

Fall:	Alter:	Diagnose:	Vol % CO_2 Gehalt
1.	50	Ca. ventr.	43,5
2.	61	Ca. uteri	44,0
4.	65	Gesichts-Ca.	45,4
5.	55	Magen-Ca.	52,3
6.	50	Ca. port. et clitorid.	54,3
7.	54	Ca. corp. ut.	47,6
8.	54	Ca. corp.	50,3
9.	61	Gesichts-Ca.	46,3
10.	57	Gesichts-Ca.	45,8
11.	62	Ca. port.	53,7
13.	58	Rectum-Ca.	47,5
14.	50	Portio-Ca.	47,8
17.	32	Ca. port.	45,7
18.	38	Ca. port.	50,7
20.	58	Magen-Ca.	52,4
21.	45	Uterus-Ca.	45,4
22.	21	Ovarial-Sa.	51,3
23.	59	Uterus- und Blasen-Ca.	46,5
24.	46	Ca. port.	50,7
26.	33	Mammatumor	40,7
27.	53	Bauchcarcinose	51,6
28.	32	Ca. port. et Gravidit. (ms. 6 bis 7)	46,4
29.		Rektum-Ca.	45,4
30.	53	Ca. duodeni mit Lebermetastasen	39,6
31.	58	Ca. der Pap. vat.	40,0
32.	61	Ca. ventr. mit Ikterus	31,9
		Im Mittelwert:	46,8

Tabelle II.

Kasuistik.

Fall:	Alter:	Diagnose:	Vol % CO_2 Gehalt
3.	41	Menorrhagie u. Metrorrh.	40,1
15.	43	Klimakter Blutungen	52,8
16.	62	Myom	49,6
19.	29	Portioerosion	50,5
12.	55	Suspekt auf Ca.-uteri.	52,3
25.	29	Menorrhagie (innersekr. Störung)	52,2
		Im Mittelwert:	49,9

Betrachtet man zunächst die Einzelwerte, so ergibt sich, daß die Alkalireservewerte bei den sicheren Carcinomkranken zwischen 31,9 und 54,3 Vol. %, bei Nichtkrebskranken, aber Carcinomverdächtigen, zwischen 40,1 und 52,3 Vol. % schwanken. Betrachten wir die Durchschnittswerte, so finden wir bei der ersten Gruppe (Tabelle I) 46,8 Vol. %, bei der zweiten Gruppe (Tabelle II) 49,9 Vol. %. Die Reaktion des Blutes ist also in allen Fällen nach der sauren Seite verschoben, und zwar bei sicheren Carcinomkranken mehr als bei Carcinomverdächtigen.

Ein Einfluß der Tumorausbreitung auf die Alkalireserve konnte nicht beobachtet werden. Sowohl die beginnenden als auch die fortgeschrittenen Carcinome zeigen sehr niedrige Werte. Eine besonders starke Verschiebung der Alkalireserve gegen die acidotische Seite findet man bei Carcinomkranken, bei welchen schwere Leberschädigungen vorhanden sind. Bemerkenswert sind noch die sehr niedrigen Alkalireservewerte bei Hautcarcinomen. Die in der Tabelle II gefundenen Werte scheinen dafür zu sprechen, daß die Tendenz zur Verschiebung der Alkalireserve nach der acidotischen Seite hin schon vor der Carcinomentwicklung vorhanden ist. Wir können dies aber nicht mit Sicherheit behaupten, da das früheste Stadium, d. h. die Zeit, wo der örtliche und allgemeine Stoffwechsel sich zu verändern beginnt, nicht erfaßbar ist.

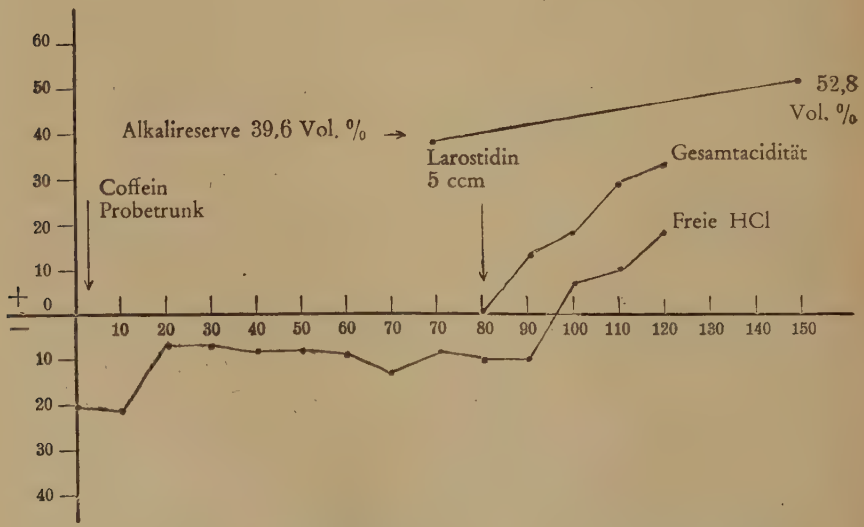
Die nächste Aufgabe war nun zu beweisen, ob bei Carcinomkranken entsprechend einer verminderten Alkalireserve, eine Acidose vorhanden ist. Ich ging von den bekannten Tatsachen aus, daß während der Produktion von Magensalzsäure der Chloridgehalt des Blutes sinkt und gleichzeitig die Kohlensäurespannung des Blutes steigt (Sindler, Lim und Ni, Erdt), da Anionen aus dem Blute verschwinden und als Ersatz in entsprechender Menge Bicarbonat zurückgehalten wird. Nun wird aber zur Aufrechterhaltung der normalen H-Ionenkonzentration des Blutes ein Anstieg der Kohlensäurespannung nötig, und dementsprechend findet man während der Produktion von Magensalzsäure eine Vermehrung der alveolären CO_2-Spannung. Von anderer Seite wurde festgestellt, daß wenn der Körper gleichzeitig zur Kompensation der H-Ionenabgabe in dem Magen Säure einspart, eine alkalische Reaktion des Urins nachzuweisen ist, und eine Verminderung der Alkalireserve des Blutes.

Schon Bence Jones hat beobachtet (1849), daß während reichlicher Magensekretion der Harn alkalisch wird, ebenso auch Schoumow-Smanovsky an Pawlow'schen Hunden. Es besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen der Veränderung des Blutmilieus und des Verdauungsprozesses. Dieser Zusammenhang ist experimentell zuerst von Kestner und Plaut festgestellt worden. Sie fanden, daß durch eine Magensekretion, bei der der Magensaft

nach außen geleitet wird, das Blut bis zur Grenze der Erträglichkeit alkalisch wird.

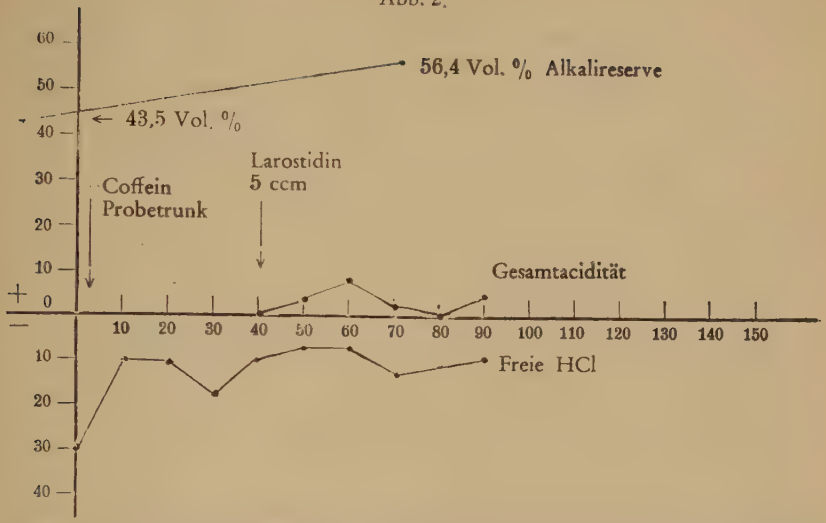
Zu diesen Feststellungen wurden folgende Untersuchungen gemacht: bei einer Patientin mit einem sicheren Carcinoma ventriculi wurde eine Verweilsonde in den Magen eingeführt, ein Probetrunk gegeben und die Sonde liegen gelassen. Es wurde von Zeit zu Zeit kontrolliert, ob ein Reiz aufgetreten ist oder nicht. Nachdem dies nach 80 Minuten nicht beobachtet werden konnte, wurde die Alkalireserve bestimmt. 10 Minuten nach der Blutentnahme zur Alkalireservebestimmung erhielt Patientin 5 ccm Larostidin intramuskulär, um eine gesteigerte Salzsäureproduktion hervorzurufen. Die Gesamtacidität und die freie Salzsäure wurden in Abständen von 10 Minuten bestimmt und die Alkalireserve schließlich auf dem Höhepunkt der Salzsäureproduktion des Magens. Die Beobachtung wird in Abb. 1 wiedergegeben. Aus dieser Untersuchung geht hervor, daß gleichzeitig mit der Salzsäureproduktion, d. h. mit der Steigerung des Salzsäurewertes auch der Wert der Alkalireserve von 39,6 Vol.% auf 52,8 Vol.% anstieg. Weitere Untersuchungen, die insofern abgeändert wurden, als die Alkalireserve schon vor der Sondeneinführung bestimmt wurde, zeigen die gleichen Resultate (Abb. 2).

Abb. 1.



Nach Aufhören der Salzsäureproduktion fällt die Kurve der Alkalireserve nicht sofort ab, sondern hält noch eine Zeitlang an. Leider war es mir mit Rücksicht auf die Patienten (drei- bis viermalige Blutentnahme usw.) nicht möglich, die Rückkehr der Alkali-

Abb. 2.



reserve zum Ausgangspunkt zu beobachten. Daß dies der Fall ist, geht aus den Untersuchungen von F. Hoff bei Nichtcarcinomkranken deutlich hervor.

Es steht also fest, daß durch Säureverlust eine zeitweilige Hyperkapnie im Blute auftritt. Wir konnten in unseren Versuchen eine Steigerung der Alkalireserve um 13 bis 21 Vol.% beobachten. Die bei Beginn der Versuche gefundenen niedrigen Alkalireservewerte stiegen nach Säureverlust nie höher als der normale Durchschnittswert. Diese Versuche haben nun die Richtigkeit meiner Ergebnisse, daß im Blute Carcinomkranker eine herabgesetzte Alkalireserve vorhanden ist, bestätigt. Wir haben z. B. bei einem Patienten mit Carcinoma duodeni und Pankreaskopfcarcinom mit Lebermetastasen (Abb. 1) einen Alkalireservewert von 39,6 Vol.% gefunden, der nach Säureentzug vom Organismus eine Steigerung bis 52,8 Vol.% erfahren hat. Wenn wir bei den untersuchten Carcinomkranken schon von vornherein eine erhöhte Alkalireserve gefunden hätten oder wenn diese vorhanden wäre, so müßte der Alkalireservewert schon vor dem Säureentzug in der Alkalose liegen und nach Säureverlust, entsprechend unserem Versuchsergebnis, erst recht eine gewaltige Verschiebung nach der alkalischen Seite hin zeigen.

Nach den Alkalireservebefunden und den beschriebenen Versuchen bei Carcinomkranken konnten wir mit Sicherheit beweisen, daß bei Carcinomkranken eine acidotische Stoffwechselrichtung vorliegt, und zwar eine völlig kompensierte Acidose. Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zu der Auffassung von Reding, Fischer-Wasels, Roffo usw.; das sei ohne weiteren Erklärungsversuch

hier festgestellt. Vielleicht bieten weitere Forschungen die Möglichkeit, diese Divergenzen zu erklären.

Mit dieser Zusammenstellung haben wir einen eingehenden Ueberblick über die von vielen Autoren mit der Reaktionslage bei bösartigen Tumoren gemachten Erfahrungen gegeben.

Trotzdem viele Forscher — besonders in den letzten Jahren — über die Blutreaktion gearbeitet haben, muß festgestellt werden, daß leider die Ansichten noch recht weit auseinander gehen. Dies mag einerseits mit der Schwierigkeit der Methodik, andererseits mit der Anwendung verschiedener Methoden, sowie mit der Vorbehandlung des zu untersuchenden Blutes zusammenhängen. Goldfeder hebt in ihrer Mitteilung hervor, daß die von Woglom angegebenen Acidosewerte nicht für maßgebend gehalten werden können, da Woglom die Tumorgewebe im destillierten Wasser 40 Minuten extrahierte, dann abfiltrierte und im Filtrat das p_H bestimmte. Nach der Anschauung von Goldfeder ist dieses Verfahren unvollkommen, denn aus dem Gewebe diffundieren H-Ionen in das Wasser. Auch der Umstand, daß das Tumorgewebe 40 Minuten nach der Exstirpation aus dem Organismus auf seinen p_H-Gehalt untersucht wurde, wenn die glykolyptischen Vorgänge sich viel rascher abspielen, kann als Fehler bei der Bestimmung des p_H betrachtet werden. Gegen Harde's Untersuchungen wendet die Autorin ein, daß er die Bestimmungen mit der unzuverlässigen Indikatorenmethode ausgeführt habe.

Man wird diesen Bemerkungen von Goldfeder entgegenhalten können, daß wenn die Ausführungen der erwähnten Autoren auch nicht ganz zuverlässig sind, sie doch genau so gut verwertet werden können, wie die gefundenen p_H-Werte von Goldfeder; denn sie bestimmte das p_H ebenfalls im Tumorbrei. Beim Zerreiben der Gewebe und bei der Vorbehandlung des Materials sind p_H-Veränderungen infolge der Gewebsschädigung und des CO_2-Verlustes sicher unvermeidlich.

Menten hatte das p_H im defibrinierten Blut untersucht. Nun ist es fraglich, ob die so ermittelten Resultate die wahre Reaktion im Organismus zeigen, denn — wie Waterman mit Recht hervorhebt — durch das Defibrinieren des Blutes werden sicher die Blutzellen geschädigt und durch die Hämolyse ein Uebertreten von Stoffen verursacht. Nach dem Defibrinieren wird auch nicht mehr mit dem im Organismus vorhandenen Blut bei der normalen Kohlensäurespannung gearbeitet, sondern mit Serum, aus dem Kohlensäure ausgetrieben worden ist.

Da die von Menten und Waterman ermittelten Werte der Blutreaktion ungewöhnlich hoch sind, muß wohl angenommen wer-

den, daß es sich um Messungen handelt, die auf irgendeinem Fehler beruhen. Denn p_H-Werte über 8,00 bedeuten eine so gewaltige Reaktionsverschiebung im Organismus, daß sie sich mit dem Leben nicht mehr vereinbaren läßt.

Betrachtet man zusammenfassend die Resultate der Untersuchungen, so sieht man, daß die Mehrzahl der Autoren eine Alkalose gefunden hat, und zwar bei fortgeschrittenen Carcinomen meistens eine höhere Alkalose als bei beginnenden; sie behaupten, daß für das Zustandekommen des Carcinoms eine Alkalose Vorbedingung ist. Es fehlt aber auch nicht an Stimmen, die eine Acidose fanden und sie als notwendigen Faktor für die Carcinomentstehung bezeichnen. Eine einheitliche Meinung über die Reaktionsrichtung auf Grund der angeführten Arbeiten ist nicht zu gewinnen. Es ergibt sich vielleicht aus den Ergebnissen, nachdem die Angaben über die Alkalose überwiegen, daß beim Carcinom scheinbar eine Alkalose herrscht. Diese Ansicht wird von verschiedenen Autoren auch tatsächlich vertreten.

Es wäre nun die Frage zu erörtern, wie das Zustandekommen der veränderten Blutreaktion erklärt werden soll? Ist sie primär oder sekundär? Je nach der gefundenen Reaktionsverschiebung sind verschiedenartige Erklärungsversuche gemacht worden. Immerhin muß betont werden, daß nach den bisher vorliegenden Untersuchungen kein stichhaltiger Beweis weder für die Alkalose, noch für die Acidose erbracht worden ist. Ein Teil der Autoren, die eine Alkalose gefunden haben, schließt einfach aus den gefundenen höheren p_H- oder Alkalireserve-Werten auf Alkalose und bleibt uns die Beantwortung der Frage, woher diese Alkalose kommt, überhaupt schuldig.

Für die Annahme einer Alkalose im krebskranken Organismus glauben Weiß, Sümegi und Udvardy darin eine Stütze gefunden zu haben, daß bei Urinuntersuchungen 50% von 30 Carcinomkranken auf intravenöse Injektion von 20 ccm 8%-iger $NaHCO_3$-Lösung nicht mit entsprechend vermehrter Alkaliausscheidung antworteten, trotz des Fehlens einer groben Schädigung der Nierentätigkeit. Darauf ist zu bemerken, daß die Harn-p_H-Zahlen nicht verwertet werden können, da nach Untersuchungen von Marta das p_H des Urins starken Schwankungen unterworfen ist. Die mangelhafte $NaHCO_3$-Ausscheidung spricht meines Erachtens eher für eine Acidose als für eine Alkalose des Blutes, da der acidotische Organismus sozusagen Hunger nach den ihm zugeführten Alkalien hat, die er, um sie zur Pufferung zu benützen, an sich reißt. Wenn das Alkali im Organismus im Ueberschuß wäre, dann könnte man eher mit einer vermehrten Alkaliausscheidung rechnen.

Auf andere Art und Weise versucht Burrows die Richtigkeit der im krebskranken Organismus vorhandenen Alkalose zu stützen. Er hatte einen Fall mit Unterarmsarkom untersucht und fand, daß

das von dem erkrankten Arm entnommene Blut einen höheren p_H-Wert aufwies als das Blut im gesunden Arm. Nach der Ansicht von Burrows wird die Alkalose durch das in den Tumoren erzeugte und an das Blut abgegebene Alkali verursacht.

Die Annahme von Goldfeder, daß der Tumor eine große Menge von Puffersubstanzen besitzt, welche die im Tumorgewebe in bedeutender Menge entstehende Milchsäure abpuffert, vermag die Erhöhung des p_H-Wertes im Tumor nicht zu erklären.

Nach den Untersuchungsergebnissen von Kageyama werden die alkalischen Substanzen selbst von der Tumorzelle produziert.

Von besonderer Wichtigkeit sind die Untersuchungen von Reding und Slosse, die durch ihre umfangreichen Untersuchungen den Beweis erbracht zu haben glauben, daß „die Alkalose des Blutes bei Carcinomkranken tatsächlich ein Begriff sei, den man klassisch nennen kann". Nach dem Ergebnis seiner Untersuchungen vertritt Reding den Standpunkt, daß die Blutalkalose etwas Primäres ist, die schon bei Beginn der Krankheit vorhanden ist und nicht vom Tumor und der funktionellen Aktivität der Zelle abhängt. Wenn auch die Alkalose nach der operativen Entfernung des Tumors vorübergehend niedriger wird, oder wie es in einigen Fällen beobachtet werden konnte, verschwindet, so ist dieser Rückgang nach Reding auf das Zusammentreffen verschiedener Faktoren (Chloroform-, Aethernarkose, Operationsschock usw.) zurückzuführen.

Nach dem Urteil zahlreicher Forscher ist die allgemeine Krebsbereitschaft stets mit einer alkalischen Aenderung des Säurebasengleichgewichts verknüpft. Reding gibt für die Alkalose, die unabhängig vom Tumor vorkommen soll, keine Erklärung, sondern er versucht die Alkalose als einen erblich-konstitutionellen Zustand, mit anderen Worten als Disposition, aufzufassen, weil die untersuchten gesunden Mitglieder aus krebsbelasteten Familien eine geringe Erhöhung derselben aufwiesen und weil die Alkalose nach radikaler Entfernung des Tumors nicht verschwindet. Von Menten wird die Alkalose sogar als eine Ursache der Krebsentstehung vermutet. Auch Watermann ist der Meinung, daß es sich hier um eine konstitutionelle Alkalose handelt. Fischer-Wasels bezeichnet die Alkalose als chemisch-physiologischen Ausdruck einer Allgemeindisposition des Organismus für bösartige Tumoren.

Wie aus den Mitteilungen der vorher erwähnten Autoren zu ersehen ist, wird die Alkalose als ein ätiologischer Faktor bei der Krebsentstehung betrachtet. Diese Vermutungen haben nun Woodard veranlaßt, in dieser Richtung Untersuchungen vorzunehmen, deren Zweck es war, die Hypothese zu rechtfertigen, daß die Alkalose ein Vorstadium des Carcinoms sei. Die 62 untersuchten Krebsfälle wurden im Frühstadium ausgewählt, in dem das Allgemeinbefinden noch nicht gestört war. Die Resultate, die Woodard bei diesen

Untersuchungen erzielte, konnten die Richtigkeit des ätiologischen Faktors der Alkalose nicht bestätigen, da sie keinen bedeutenderen Unterschied zwischen dem Blut-p_H beginnender Carcinome und demjenigen von normalen und gemischten pathologischen Fällen fand.

Gegen die Richtigkeit der Dispositionshypothese würden auch die Untersuchungen der Autoren sprechen, die keine bedeutende Abweichung der Blutreaktion von der der Normalen gefunden haben, die ein Verschwinden der Alkalose nach der chirurgischen Entfernung des Tumors sahen (Oszacki und Kurzweil, Selvaggi u. a.), ferner die Untersuchungen von Burrows, Roffo und Correa, McDonald, Reding und Slosse, Hueper u. a., welche eine Abhängigkeit der Alkalose von Tumorwachstum, Ausbreitung und Malignität festgestellt haben. Dazu will ich noch einen anderen Punkt, auf welchen bisher wenig geachtet wurde, kurz zur Sprache bringen. Nach den Untersuchungen von Peyre und Sannie, Menten, Mc Donald, Roffo und Correa, Jaumain, Reding und Slosse (1930), Ely (1933), Selvaggi, findet sich bei den Schleimhaut- und oberflächlichen Hautcarcinomen auffallenderweise entweder nur eine geringe oder überhaupt keine Alkalose, während die inneren und fortgeschrittenen Carcinome nach denselben Untersuchern meistens eine hohe Alkalose zeigten. Wären die Anschauungen über die primäre Alkalose bzw. über die Alkalose als Dispositionsfaktor zutreffend, so dürfte kein Unterschied bestehen zwischen Schleimhaut- und oberflächlichen Carcinomen einerseits, inneren und fortgeschrittenen Carcinomen andererseits. Man kann sich kaum vorstellen, daß die Reaktion im fortgeschrittenen Stadium, wie von vielen behauptet wird, alkalischer wäre als bei beginnenden Carcinomen. Gerade in fortgeschrittenen Fällen ist die Ueberschwemmung des Organismus durch die sauren Stoffwechselprodukte der in ihrem Stoffwechsel sicher immer mehr und mehr gestörten Zellen viel zu groß.

Krumeich stellt das alkalische Milieu als Bedingung für die Krebsentstehung in den Vordergrund, aber nur solange das Carcinom lokal beschränkt ist. Im Verlauf der weiteren Carcinomentwicklung treten saure Stoffwechselprodukte auf, die eine Verschiebung der bei Beginn der Erkrankung bestehenden Alkalose zur Acidose zur Folge haben. Demnach wäre anzunehmen, daß das Wachstum des Carcinoms im Laufe der weiteren Entwicklung von einer acidotischen Stoffwechselrichtung unterhalten wird. Dies steht mit den erwähnten experimentellen Untersuchungen, daß die alkalische Reaktion die Wachstumstendenz beschleunigt, daß Carcinomzellen und Transplantate gegen eine saure Reaktion empfindlicher sind, während sie eine alkalische Reaktion besser vertragen, in Widerspruch.

An der Ueberzeugung, daß die Alkalose beim Carcinom etwas Primäres ist und als mitwirkender Dispositionsfaktor neben anderen Faktoren in der Krebsentstehung eine Rolle spielt, halten viele Autoren fest. Umso mehr, als sie von vielen schon im frühesten Stadium der Erkrankung festgestellt wurde. Zweifellos ist an dieser Ueberlegung etwas Richtiges. Aber wir können doch den Zeitpunkt, wo der Krebs entsteht oder wo der örtliche und allgemeine Stoffwechsel sich zu verändern beginnt, gar nicht feststellen. Andererseits fehlt es nicht an Forschern, die die Alkalose im krebskranken Organismus zwar anerkennen, aber sie nur für eine sekundäre Erscheinung halten und als Ursache der Krebsentstehung ablehnen. Daß Haut- und Schleimhautcarcinome nur geringe oder oft gar keine Veränderung der Blutreaktion geben, ist ein Beweis dafür, daß die Milieuveränderung des Blutes eben vom Tumor abhängig ist.

Viel naheliegender erscheinen die Erklärungsversuche der acidotischen Richtung. Für die acidotische Reaktionsverschiebung wird eine Uebersäuerung des Organismus verantwortlich gemacht (Guthmann und Wirz, Krumeich, Marta u. a.). Wie entsteht nun diese Ansäuerung? Es ist sicher, daß hierbei die örtliche Stoffwechseländerung eine große Bedeutung hat. Warburg, Wind und Negelein haben nachgewiesen, daß ein Tumor in vitro soviel Milchsäure bildet, als er selbst wiegt. Das Blut bildet pro Stunde 0,1 % seines Trockengewichtes an Milchsäure, gegenüber 12,4 %, die der Tumor bildet. Die glykolyptische Wirkung des Carcinomgewebes ist also 124 mal größer als die glykolyptische Wirkung von Blut. Carl Cori und Gerty T. Cori fanden, daß in vivo die Geschwülste weniger Milchsäure bilden, aber doch immerhin eine ganz große Menge (stündlich ca. 650 mg).

Daß die Verschiebung der Reaktion des Tumorgewebes nicht so stark nach der sauren Seite geht, wie man nach der starken Milchsäurebildung erwarten konnte, wird von Okuneff und Tschistowitch dadurch erklärt, daß die entstehende Säure in der Geschwulst neutralisiert wird. Dazu braucht die im Tumor entstandene Milchsäure große Mengen von Basen, die im Tumorgewebe selbst vorhanden sind, wie Kalium, Bicarbonat und anorganische Phosphate. Nach dieser Auffassung wäre die örtliche Acidose nur eine lokale Verschiebung, die durch die Puffersubstanzen des Tumorgewebes sofort ausgeglichen wird. Wie ist dann die Verschiebung des Säurebasengleichgewichts im Organismus zu erklären?

Die Frage der Acidose ist uns ohne weiteres verständlich, wenn man einerseits an den gesteigerten Eiweißzerfall bei Tumorkranken mit einer Zunahme des Säuregehalts im Blute denkt, andererseits an die gesteigerte Milchsäurebildung im Tumorgewebe, die sicher

an das Blut abgegeben wird. Mit der letzteren stehen die Versuche und Resultate von Carl Cori und Gerty T. Cori in Einklang, die von der Tatsache ausgehen, daß obwohl nach Warburg die Tumorzellen in einer Stunde imstande sind, Milchsäure entsprechend 2 % ihres Eigengewichtes zu produzieren, die Tumoren hungernder Tiere trotzdem nur 0,034 % Milchsäure enthalten. Es wurde nun angenommen, daß innerhalb gewisser Grenzen Milchsäure an das Blut abgegeben wird. Sie haben dies experimentell untersucht, indem sie aus den beiden Flügelvenen eines normalen Huhnes Blut entnahmen und auf seinen Gehalt an Zucker, Milchsäure und Kohlensäure untersuchten. Dabei fanden sich nur geringe Unterschiede zwischen dem rechten und linken Flügel. Der Zuckergehalt war derselbe, die Milchsäure variierte um 0,1 mg %, CO_2 um 0,3 Vol.%. Bei einem anderen Versuch ergab der Vergleich des Venenblutes des gesunden Flügels mit dem des tumortragenden bedeutende Unterschiede. Das Blut des mit Tumor behafteten Flügels enthielt 23 mg weniger Zucker, dafür 16,2 mg mehr Milchsäure und 3,7 Vol.% weniger Kohlensäure als das Blut des gesunden Flügels. Die gleichen Resultate wurden bei einem Kranken mit einem Sarkom des Vorderarmes gefunden. Die Untersuchung des Armvenenblutes ergab in sechs Bestimmungen durchschnittlich auf der erkrankten Seite 12 mg weniger Blutzucker und 8,6 mg mehr Milchsäure als das Blut des gesunden Armes.

Auch Noah konnte bei einem Patienten mit einem großen supra- und infraclavikulär gelegenen Tumor zeigen, daß das aus dem Tumor kommende Blut einen höheren Milchsäuregehalt aufwies als das Blut aus anderen Körpergegenden.

Auch unsere Untersuchungen über das Verhalten der Alkalireserve des Blutes bei Carcinomkranken nach Säureverlust zeigen, daß die Verschiebung des Säurebasengleichgewichts nach der sauren Seite zu durch einen Ueberschuß des Organismus an Säuren erfolgt. Der Grund, daß die Blutreaktion bei den meisten Tumorkranken doch nicht so stark sauer ist, als man es erwarten könnte, ist darin zu suchen, daß einerseits ein Teil der Milchsäure in der noch gesunden Leber intermediär verändert wird, andererseits, wie Warburg zeigen konnte, der zerfallene, nekrotische Teil des Tumorgewebes keine nachweisbaren Mengen Milchsäure bildet. Daß keine allgemeine Steigerung des Milchsäurespiegels im Blute auftritt, liegt hauptsächlich an der Tätigkeit der gesunden Leber. Schumacher hat nachgewiesen, daß der Milchsäuregehalt des Blutes bei Carcinomkranken erhöht ist, sobald eine Erkrankung der Leber, insbesondere ausgedehnte Lebermetastasen, hinzutreten. Dieser Befund wurde von Büttner bestätigt.

Anders sind die Verhältnisse also im fortgeschrittenen Stadium, wo evtl. schon Metastasen vorhanden sind, die eine sekundär

toxische Beeinflussung des Leberparenchyms herbeiführen, d. h. wenn die Leber geschädigt ist. Hier finden wir eine viel stärkere Acidose (auch in unseren Fällen Nr. 30, 31, 32), denn im Falle der Zerstörung der Zellstruktur oder Schädigung der Zellfunktion in der Leber, verliert die Leber ganz oder teilweise die Fähigkeit, die an und für sich schon vermehrte Blutmilchsäure zu verwerten. Aber nicht nur beim Vorhandensein von Metastasen ist die Leber bei Carcinomkranken geschädigt, sondern in gewissem Grade auch bei fortgeschrittenen Carcinomen ohne Metastasen, durch die infolge von Zellzerfall auftretenden Toxine. Die mit der Milchsäure vorgenommenen Leberfunktionsprüfungen ergaben eindeutig, daß bei fortgeschrittenen Fällen nicht nur mit, sondern auch ohne Metastasen in den Kupfer'schen Sternzellen der Leber eine Leberschädigung hinsichtlich der Milchsäurebindung nachzuweisen ist. Diese starke Acidose ist hier allerdings eine durch die Leberschädigung bedingte Sekundärerscheinung. Man muß auch daran denken, daß außer der Milchsäure noch andere Säuren das Säurebasengleichgewicht im krebskranken Organismus beeinflussen.

Diese Erwägungen laufen natürlich nicht darauf hinaus, der Alkalose eine gewisse Bedeutung für das Carcinomproblem abzusprechen, der Acidose dagegen eine Bedeutung zuzusprechen. Die alleinige Bestimmung des p_H im Blute besagt über die Störungen des Säurebasengleichgewichts am wenigsten, da die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes bei pathologischen Krankheitsprozessen, sogar auch bei solchen, die mit einer vermehrten Säureproduktion einhergehen, wie z. B. bei der diabetischen Acidose, konstant ist. Nur bei extremen Krankheitsfällen (Coma diabeticum, Agonie, Tetanie etc.) findet sich eine nennenswerte Verschiebung des Blut-p_H. Die Bestimmung des Blut-p_H erlaubt den Nachweis von Störungen des Säurebasengleichgewichts nur dann, wenn das p_H tatsächlich verändert ist, wenn also durch Versagen der Regulationseinrichtungen die Störungen nicht mehr kompensiert sind. Eine klare Vorstellung über die wahre Reaktion des Blutes bei Carcinomkranken und deren Herkunft, ob sie primär oder sekundär ist, vermag man sich auf Grund der vorliegenden Literatur noch nicht zu machen. Eher ist anzunehmen, daß die Milieuveränderung des Blutes sekundär und vom Tumor abhängig ist.

Abschließend möchte ich Herrn Prof. Dr. med. et phil. H. Wintz für die Ueberlassung dieses interessanten Themas sowie für die Durchsicht der Arbeit meinen ergebensten Dank sagen. Ebenso möchte ich mich bei Fräulein M. Schoener für die liebenswürdige Hilfe beim Beschaffen der sehr umfangreichen und verstreuten Literatur aufs herzlichste bedanken.

Literaturverzeichnis.

Adler: Arch. f. exper. Path. **91**, 81 (1921).

Atzler und Lehmann: Pflügers Arch. **190**, 118 (1921).

Baker S. L. and J. Mc. Intosh: Brit J. exper. Path. 8, 257 (1927), ref. Z. Krebsforschg. **26**, 9 (1928).

Baumann, J.: Dtsch. Z. Chir. **234**, 56 (1931).

Bence Jones: Philosophical Transactions 1849, 237.

Benedict: Pflügers Arch. **115**, 106 (1906).

Benetato Gr.: C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 1093 und 1095 (1934), ref. Z. Krebsforschg. **41**, 156 (1935).

Benetato Gr. et Benetato-Modval: C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 329 (1933), ref. Z. Krebschforschg. **40**, 177 (1934).

Beregoff Pauline: J. Canc. Res. **14**, 559 (1030).

Bischoff F. M., L. Long and Hill: J. of Pharmacol. **39**, 425 (1930), ref. Z. Krebsforschg. **34**, 58 (1931).

Bugnard L., F. S. H. Colombiès, O. Miletzky et P. Boursiac: Bull. Assoc. franc. Etude Canc. **20**, 596 (1931), ref. Z. Krebsforschg. **35**, 186 (1932)

Burrows M. T.: J. Canc. Res. **6**, 131 (1921).

Canard C. M.: Thèse de Paris 1878, ref. Virchow-Hirsch' Jahresberichte 1878, Bd. **1**, 217.

Chambers W. H.: J. biol. Chem. **55**, 229 (1922).

Chambers W. H., and R. E. Kleinschmidt: J. of biol. Chem. **55**, 257 (1923), ref. Ber. Gynäk. **1**, 448 (1923).

Chigi Tumori: **3**, H. 4, Ref. Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr. 39, 1648.

Collier W. A.: Z. Krebsforschg. **40**, 585 (1934).

Colombo C.: Arch. ital. Chir. **43**, 392 (1936), ref. Z. Krebsforschg. **45**, 253 (1937).

Cori, C. F. und G. T. Cori: J. biol. Chem. **65**, 397 (1925), ref. Ber. Gynäk. **9**, 723 (1926).

Corran J. M. and W. C. W. Lewis: in Blair Bell, Some aspects of the Cancer Problem 1930, 33, Baillière, Tindall and Cox, London 1930.

Dickinson S. and R. E. Havard: Brit. J. exper. Path. **14**, 394 (1933), ref. Z. Krebsforschg. **40**, 176 (1934).

Dyer H. M. and J. H. Roe: Amer. J. Canc. **18**, 888 (1933).

Ely J. O.: Amer. J. Canc. **17**, 58 (1933).

Erdt: Dtsch. Arch. klin. Med. **117**, 497 (1915).

Fischer A.: Z. Krebsforschg. **26**, 250 (1928).

Fischer-Wasels B.: Klin. Wschr. 1930, Nr. 25, 1153 und Nr. 26, 1201.

Flaszen J. und H. Wachtel: Klin. Wschr. 1929, Nr. 41 (1912).

Fleisch: Z. allgem. Physiol. **19**, 270 (1921).

Fujimaki J., K. Arimoto, R. Nomura and T. Kimura and J. Tani: Trans. jap. path. Soc. **22**, 971 (1932), ref. Amer. J. Canc. **19**, 107 (1933).

Goldfeder Anna: Z. Krebsforschg. **29**, 134 (1929).

Gollwitzer-Meier: Pflügers Arch. **220**, 434 (1928).

Guagliariello, Biochem. Z. **44**, 162 (1912).

Guthmann H. und P. Wirz: Arch. Gynäk. **142**, 530 (1930).

Harde E.: C. r. Soc. Biol. **94**, 1346 (1926).

Harde E., et Danysz-Michel: C. R. Soc. Biol. **95**, 1489 (1926).

Harde E. et P. Heinri: Ann. Inst. Pasteur **41**, 1022 (1927).

Hasselbach: Biochem. Z. **46**, 403 (1912), **49**, 451 (1913), **78**, 112 (1916).

Hoff F.: Dtsch. med. Wschr. 1932, Nr. 48, 1869.

Hueper W.C., G.E. Woodward and E.G. Fry: Amer. J. Canc. **15**, 2666 (1931).

Jaumain D.: C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 947 (1930), ref. Z. Krebsforschung **32**, 97 (1930).

Joos G.: Frankf. Z. Path. **39**, 254 (1930).

Kageyama T.: Jap. J. Obstetr. **19**, 570 (1936).

Kestner und Plaut: Pflügers Arch. **205**, 43 (1924).

Klemperer G.: Charit.-Ann. **15**, 415 (1890), ref. Virchow-Hirsch' Jahresberichte 1890, Bd. **1**, 300.

Kobliha F.: Z. Krebsforschung **32**, 544 (1930).

Kolomenskij S. und A. Šanin: Vopr. Onkol 2, 87 (1929), ref. Z. Krebsforschung **33**, 25 (1931).

Konikow A.: Russki Wratsch Nr. 25, ref. Jber. Gynäk. **27**, 284 (1913).

Krumeich R.: Strahlenther. **43**, 727 (1932).

Lacassagne A., J. Loiseleur et W. Nyka: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 1379 (1933), ref. Z. Krebsforschung **40**, 176 (1934).

Laclau und Rabinovich: Rev. Soc. argent. Biol. 1, 635 (1925).

Lasch F. und B. Lustig: Z. Krebsforschung **43**, 146 (1936).

Des Ligneris M. J. A.: Brit. J. exper. Path. **13**, 189 (1932), ref. Z. Krebsforschung **38**, 52 (1933)

Lim und Ni: Amer. J. Physiol. **75**, 475 (1926).

Louros und Gaessler: Z. Krebsforschg. **28**, 191 (1929).

Lüttge und v. Mertz: Alkohol - Extrakt - Reaktion, Verlag Hirzel, Leipzig 1927.

McDonald E. and W.C. Hueper: J. Labor. a. clin. Med. **16**, 713 (1931), ref. Z. Krebsforschg. **34**, 147 (1931)

Marta A.: Arch. Ostetr. 1932, H. 12, Ref. Zbl. Gynäk. 1935, Nr. 14, 817.

Marton und Magassy, Arch. exper. Zellforschg. 1928

Menten M.L.: J. Canc. Res. **2**, 179 (1917).

Mercier P. et P. H. Rossier: Le Cancer **7**, 249 (1930), ref. Z. Krebsforschg. **35**, 157 (1932).

Michaelis: Biochem. Z. **62**, 180 (1914).

— Die Wasserstoffionenkonzentration, Berlin 1914.

Millet H.: in Blair Bell, Some aspects of the Cancer Problem 1930, 40 und 43. Baillière, Tindall and lox, London 1930.

Moor, zit. nach Wolff: Lehre von der Krebskrankheit II., 447 (1911).

Moore und Wilson: Biochem. Journ. I. 6/7, 279, ref. Zbl. Physiol. **20**, 544 (1906).
v. Moraczewska Sophie, Virchows Arch. **144**, 127 (1896).
Myers V. C., H. W. Schmitz and L. E. Booher: J. biol. Chem. **55**, 257 (1923).
Okuneff N.: Z. Krebsforschg. **38**, 283 (1933).
— und Tschistowitch: Z. Krebsforschg. **38**, 178 (1933).
Oszacki A. und R. Kurzweil: Polska Gaz. lek. 1936, 413, ref. Z. Krebsforschg. **45**, 253 (1937).
Oszacki A., J. Rose und S. Jakus: Bull. internat. Acad. pol. Sci., Cl. Méd. **4**, 181 (1932), ref. Z. Krebsforschg. **39**, 60 (1933).
Pacetto: Biochem. J. **18**, 1359 (1924).
Partridge H. M., J. A. C. Bowler and A. Goldfeder: J. Labor. a. clin. Med. **19**, 1100 (1934), ref. Z. Krebsforschg. **41**, 186 (1935).
Pentimalli F.: Z. Krebsforschg. **37**, 10 (1932).
Polanyi: Biochem. Z. **34**, 192 (1911).
Rakow A.: Z. Krebforschg. **41**, 38 (1935).
Reding R.: Thèse Liège 1928.
— Bull. Assoc. franc. Etude Canc. **21**, 399 (1932), ref. Z. Krebsforschg. **38**, 53 (1933).
Reding R. et Slosse: Arch. int. Med. **3**, 613 (1927).
Reding R. et A. Slosse: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 124 (1930), ref. Z. Krebsforschg. **34**, 59 (1931).
Remond A., M. Sendrail et Lasalle: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **93**, 1061 (1925), ref. Kongreßzentralbl. Inn. Med. **43**, 264 (1926).
Roffo A. H. und L. M. Correa: Prensa méd. argentina **11**, 512 (1924), ref. Z. org. Chir. **33**, 416 (1924).
Rolly Fr.: Münch. med. Wschr. 1912, Nr. 22 1201.
Sannié C. et Ed. Peyre: Bull. de l'assoc. franc. Etude Canc. **15**, 199 (1926), ref. Kongreßzentralbl. Inn. Med. **44**, 498 (1927).
Schmidtmann M.: Klin. Wschr. 1925, Nr. 16, 759.
Schmidtmann M. und K. Matthes: Z. exper. Med. **57**, 127 (1927).
Schneider E. und H. Achelis: Klin. Wschr. 1928, Nr. 41, 1955.
Schoumow-Simanovsky: Arch. f. exper. Path. **33**, 336 (1894).
Schreus: Klin. Wschr. 1929, Nr. 38, 1764.
Schumacher Hertha: Klin. Wschr. 1926, Nr. 12, 497.
Selvaggi G.: Tumori II. 8, 393 (1934), ref. Z. Krebsforschg. **41**, 254 (1935).
Sindler: Z. exper. Med. **47**, 156 (1925).
Snapper J. und A. Grünbaum: Dtsch. med. Wschr. 1928, Nr. 36, 1494.
Strauß H.: Z. klin. Med. **30**, 317 (1896), ref. Virchow-Hirsch' Jahresberichte 1897, Bd. **1**, 119.
Sturrock W. D.: Brit. med. J. 1913, Nr. 2752, Sept. 27, 780, ref. Münch. med. Wschr. 1913, Nr. 47, 2644
Sugiura K. and R. Benedict: J. Canc. Res. **11**, 164 (1927).
Sugiura K., H. M. Noyes and K. G. Falk: J. Canc. Res. **6**, 275 (1922).
Szegalskin: Praktitschesky Wratsch Nr. **14** (1906), ref. Z. Krebsforschg. **4**, 701 (1906).
Vaña: Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **40**, 514 (1926—1928).

Vlès und de Coulon: Arch. Physique biol. **5**, 125 (1926).
Voegtlin C., H. Kahler and R. H. Fitsch: Science **77**, 567 (1933), ref. Amer. J. Canc. **19**, 100 (1933).
Warburg O.: Ueber den Stoffwechsel der Tumoren, Berlin: Julius Springer 1926.
Warburg O., K. Posener und E. Negelein: Biochem. Z. **152**, 309 (1924).
Warburg O., F. Wind und E. Negelein: Klin. Wschr. 1926, Nr. 19, 829.
Waterman N.: Z. Krebsforschg. **27**, 228 (1928).
Weiß, Sümegi und Udvyrdy: Klin. Wschr. 1928, Nr. 7, 1178.
Winterstein: Pflügers Arch. **138**, 167, (1911), **187**, 293.
Woodard H. Qu.: J. Canc. Res. **14**, 319 (1930).
Woodward G. E., J. W. Schoonover, E. G. Fry, E. G. Torrance and E. Mc Donald: J. Labor. a clin. Med. **16**, 704 (1931), ref. Z. Krebsforschg. **34**, 172 (1931).
Woglom W. M. H.: J. Canc. Res. **8**, 34 (1924).

Lebenslauf.

Ich bin am 6. März 1906 in Zalaistvand (Westungarn) geboren. Nach Besuch der Volksschule in Zalaistvand absolvierte ich das evangelisch-humanistische Gymnasium in Oedenburg und erhielt dort im Herbst 1926 das Reifezeugnis. Ich begann mein Medizinstudium zunächst in Budapest und setzte dieses in Erlangen fort. Hier bestand ich im November 1930 das Physikum und im Sommer 1933 das Staatsexamen.